

파킨슨병에서 촉각공간해상능력의 장애

연세대학교 의과대학 신경과학교실

신혜원 강석윤 손영호

Impaired Tactile Spatial Discrimination in Parkinson's disease

Hae-Won Shin, M.D., Suk Yoon Kang, M.D., Young Ho Sohn, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The basal ganglia plays a major role in regulating motor, cognitive and emotional functions. In addition, it has been proposed that the functions of the basal ganglia is also related to control of sensory discrimination and sensorimotor integration. One possible way to test this hypothesis would be to investigate sensory functions in patients with various diseases affecting basal ganglia functions. Since idiopathic Parkinson's disease (IPD) is caused by selective impairment of basal ganglia functions, it could be a good model for this purpose.

Methods: We measured the grating resolution threshold (GRT) using the JVP (Johnson-Van Boven-Phillips) dome in 52 patients with IPD and 25 age-matched healthy controls. Statistical analysis employed unpaired t-test, paired t-test and simple regression analysis. *P*-values less than 0.05 were considered as significant.

Results: Patients showed significantly higher GRT than controls (3.07 ± 0.74 vs 2.03 ± 0.80 ; $p < 0.05$). In patients, the mean GRT was not different between symptomatically dominant and non-dominant hands (3.10 ± 0.95 vs 2.93 ± 0.82). In the patients with hemiparkinsonism, GRT was also significantly higher in asymptomatic hands compared with controls (3.00 ± 0.71 vs 2.03 ± 0.80 ; $p < 0.05$). The severity of sensory dysfunction in patients was not correlated with symptom duration or to symptom severity, measured by the modified Columbia rating scale (MCRS).

Conclusions: The present results demonstrate that spatial discrimination is impaired in IPD, suggesting the basal ganglia plays a role in sensory regulation.

J Korean Neurol Assoc 23(3):330-334, 2005

Key Words: Parkinson's disease, Basal ganglia, Somatosensory function, Dopamine, Sensorimotor integration

서 론

기저핵은 인체의 운동기능을 조절하는 데에 중요한 역할을 하며, 특히 새로운 운동 기술을 습득하는 운동 학습의 중추로 알려져 있다.¹ 새로운 운동 기술을 습득하기 위해서는 다양한 감각기능을 이용하여 인체 외부의 환경을 파악하고 아울러 인체 내부의 상태, 즉 감정이나 인지기능을 통합하여 주어진 상태에서 가장 적절한 동작을 취하게 하는 것이 필수적이다. 이에

따라 기저핵은 운동기능 외에도 다양한 인지기능 및 감정을 조절하는 데에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌으나,¹ 감각기능의 조절에 대한 기저핵의 역할은 아직까지 명확히 규명되지 않은 상태이다.² 이러한 가설의 타당성은 기저핵의 기능장애가 감각기능의 이상을 유발시키는지를 규명함으로써 검증할 수 있다.

파킨슨병은 기저핵의 기능장애에 의해 발생하는 대표적인 질환으로 선조체 도파민 신경이 선택적으로 소실되며,³ 운동장애 증상 외에 여러 가지 인지기능 및 감정 조절의 장애가 흔히 동반된다.⁴ 아울러 파킨슨병 환자에서 운동과 연관된 체위감각의 이상⁵과 체감각유발전위(somatosensory evoked potential; SEP)의 이상⁶⁻⁸ 및 감각 자극에 대한 PET상 대뇌 흥분 정도의 이상⁹ 등의 간접적인 감각기능 측정을 통한 결과들이 보고되었으나, 아직까지 파킨슨병 환자에서 객관적이고 수치화된 방법

Received October 13, 2004 Accepted November 18, 2004

* Young Ho Sohn, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-2-361-5468 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: yhsohn62@yumc.yonsei.ac.kr

으로 체감각기능을 측정한 연구는 없었다. 이에 우리는 JVP (Johnson-Van Boven-Phillips) dome이라는 체감각기능의 측정 도구를 이용하여 파킨슨병 환자에서 감각기능의 이상을 규명하여 기저핵의 감각기능 조절에 대한 역할을 알아보고자 하였으며 감각기능 이상의 특징을 분석하여 감각장애와 운동 증상과의 관련성에 대하여 조사하였다.

대상과 방법

1. 대상

70세 미만의 특발성 파킨슨병 환자를 대상으로 하였고, 인지 장애가 있거나 파킨슨 증상 이외의 다른 신경학적 결손이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 비교군은 환자군과 연령대가 같고 신경학적검사의 이상이나 인지장애가 없는 건강한 성인을 대상으로 하였다. 간이인지지능검사(mini-mental status examination; MMSE)상 24점 미만을 인지장애가 있는 것으로 간주하고 연구 대상에서 제외하였다.

2. 체감각기능 평가

이 연구에 포함된 모든 파킨슨병 환자와 정상 성인에서 JVP dome을 사용하여 측정한 격자해상능역치(grating resolution threshold; GRT)를 측정하였다. JVP dome은 막대가 달린 반구 모양의 표면에 격자의 홈이 있는 플라스틱 dome으로 홈의 너비가 0.35, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 3.00 mm의 총 8개로 구성된 세트이다(Fig. 1). GRT는 실험자가 JVP dome의 막대를 잡고 피험자 양쪽 손의 두 번째 손가락 원위부에 보통의 힘으로 격자 홈이 있는 표면을 약 1.5초 동안 압력을 가하는 방법을 사용하였고 피험자는 앉은 자세에서 팔은 외회전하여 피험자 가슴 높이의 책상에 올려 놓고 GRT평가의 방법을 숙지한 후 눈을 가리고 평가를 받았다. 실험의 신뢰성과 유의성을

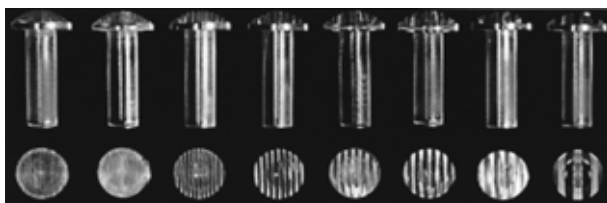


Figure 1. JVP (Johnson-VanBoven-Phillips) dome. This is a set of eight different plastic grating used for assessing tactile spatial resolution. Dome grating have equidistant bar and groove widths measuring 0.35, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00 and 3.00 mm.

높이기 위하여 모든 피험자에 대하여 한 사람의 검사자가 평가하였다. 3.00 mm의 돔부터 시작하여 하향 순서로 각각의 돔을 자극하였는데, 한 개의 돔에 주어지는 자극 횟수는 20회이고 이중 10회는 손가락과 같은 방향으로 격자를 놓고 나머지 10회는 직각 방향으로 격자를 놓아서 피험자로 하여금 그 방향을 알아맞히도록 하였다. 이 중 75% 이상 맞힌 돔의 최소 너비를 GRT로 정의하였다. 피험자가 3.00 mm 간격의 돔에서 75% 미만을 맞힌 경우에는 4.00 mm를 GRT로 간주하였다. 각각의 자극에서 격자의 방향은 무작위 번호판을 이용하여 결정하였다.

3. 자료의 분석

모든 환자에서 H hn and Yahr stage와 MCRS (modified Columbia rating scale)를 측정하여 운동장애의 정도를 평가하였고, 유병 기간을 조사하였다. 환자군과 비교군의 GRT를 비교하고 감각기능의 이상이 비대칭적인 운동 증상과 관련이 있는지, 반측성 파킨슨병 환자에서 운동장애가 없는 손에서 감각 이상이 있는지 조사하였으며 운동 증상의 기간과 감각기능 정도의 상관성 여부에 대하여 각각 분석하였다. 통계 분석은 SPSS 프로그램을 이용하여 비대응표본 t-검정, 대응표본 t-검정 및 단순회귀분석을 사용하였고, 유의 수준은 p -value<0.05를 적용하였다.

결 과

1. 환자군 및 비교군의 특성

52명의 파킨슨병 환자와 25명의 정상 비교군이 포함되었다. 대상 환자군의 연령은 55.9 ± 8.9 (45~63)세였고 성비는 남자가 19명, 여자가 33명이었다. 비교군의 평균 연령은 52.6 ± 8.4 (41~69)세였고 남자가 11명, 여자가 14명이었다. 파킨슨병 환자의 H hn & Yahr stage는 23명이 stage I, 25명이 stage II였고, 4명이 stage III였다. MCRS를 사용하여 운동장애의 정도를 평가하였는데 수치는 11.6 ± 6.5 (0~30)점이었다. 유병 기간은 41.3 ± 32.8 (3~138)개월이었고, 레보도파를 사용한 환자는 23명, 항콜린제를 사용한 환자는 7명이었으며, 그 외의 다른 항파킨슨제를 사용한 환자는 20명이었다(Table 1).

2. 환자군과 비교군의 감각기능(GRT)의 평가

환자군에서 측정한 GRT의 평균은 3.07 ± 0.74 로 정상 비교군의 평균 2.03 ± 0.80 에 비하여 유의하게 높았고, 이러한 결과

Table 1. Characteristics of the patients and controls

Characteristics	Patients (n=52)	Controls (n=25)
Age (years)	55.9±8.9	52.6±8.4
Sex		
Male	19	11
Female	33	14
Stage		
I	23	
II	25	
III	4	
MCRS score	11.6±6.5 (1-30)	
Duration (months)	41.3±32.8 (3-138)	
Medication		
Levodopa	23	
Anticholinergics	7	
Others	20	
No medication	28	

MCRS; modified Columbia rating scale

는 파킨슨병 환자에서 감각장애가 있음을 나타내는 결과이다. 환자군에서 운동장애가 심한 손의 GRT는 3.10 ± 0.95 이었고 경한 손은 GRT는 2.93 ± 0.82 로서 유의한 차이는 없었고 운동장애가 비대칭적이라도 감각장애는 이와 관계없이 양측에서 대칭적으로 나타났다. 반측성 파킨슨병 환자에서 운동장애가 없는 손의 GRT는 3.00 ± 0.71 로 정상 대조군의 GRT와 비교하여 유의하게 높았다(Fig. 2). 환자군에서 감각장애의 정도와 유병 기간 및 운동장애의 정도(MCRS 점수) 사이에 유의한 상관 관계는

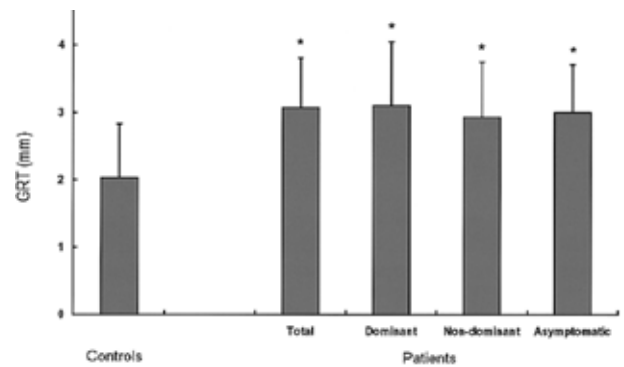


Figure 2. Grating resolution threshold (mean±SD) of patients (total, symptomatically dominant and non-dominant, and asymptomatic hand) and controls. GRT; grating resolution threshold, Dominant; symptomatically dominant, Non-dominant; symptomatically non-dominant. *statistically significant difference from controls.

관찰되지 않았다($r=0.07$ and 0.10 ; Fig. 3).

고 찰

본 연구에서는 체감각신경기능을 객관적으로 수치화할 수 있는 JVP dome을 사용하여 파킨슨병 환자와 정상 비교군의 감각기능을 측정하였다. JVP dome은 격자해상능의 평가를 위해 개발된 도구로 두점식별력(two point discrimination)과 간격검출력(gap detection)과 비교하였을 때 촉각공간해상능(tactile spatial resolution)을 수치화할 수 있는 가장 객관적인 방법으

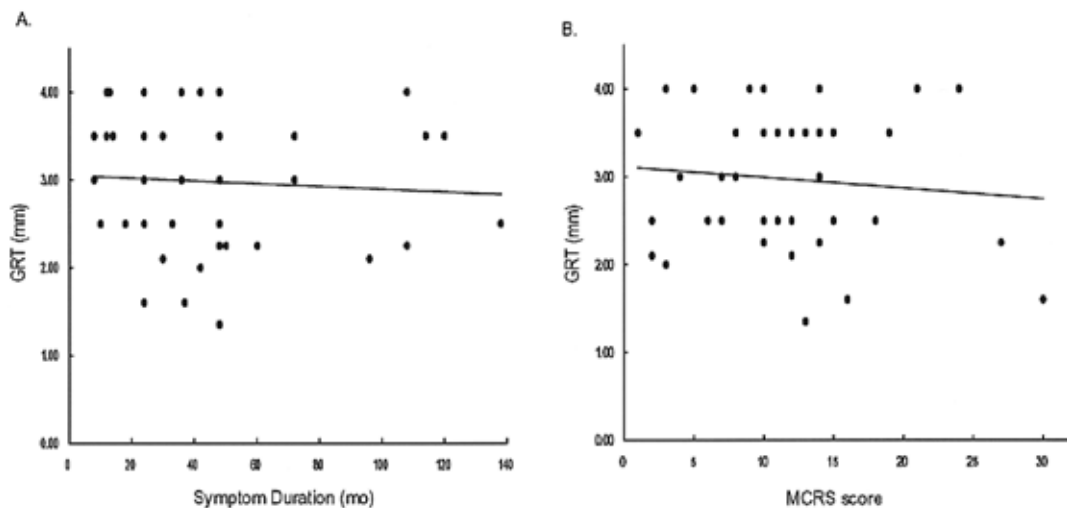


Figure 3. Relationship between grating resolution threshold (GRT) and symptom duration (A), and modified Columbia rating scale (MCRS) (B).

로 알려졌고,¹⁰⁻¹² 사람에서 신경 손상 후 감각기능 회복에 대한 연구,¹³ 맹인 점자판독자와 정상인의 격자해상능의 비교 연구,¹⁴ 근긴장이상 환자와 정상인의 격자해상능의 비교 연구¹⁵ 등에서 이의 객관적 유용성이 입증되었다. 실험 과정 중 dome을 누르는 힘을 기계로 측정하지 않고 사람이 직접 누르는 과정에서 발생하는 힘의 차이가 오차로 작용할 것으로 추측할 수 있으나 피부 공간해상능은 이에 대해 무관한 것으로 입증되어¹⁰ 이 연구에서 검사 도중 힘의 차이에 의해 발생하는 오차의 가능성은 적었을 것으로 추정된다. 따라서 이 연구에서 밝혀진 파킨슨병 환자에서의 GRT증가는 파킨슨병에서 공간식별능력의 장애가 동반된다는 것을 시사하는 객관적인 증거라고 할 수 있다.

지금까지 밝혀진 파킨슨병 환자에서의 감각기능 이상에 대한 연구는 대부분 운동감각(kinesthesia)과 관련된 것으로서 Schneider 등은 파킨슨병 환자에서 두점식별력과 관절 위치감각 그리고 운동인지감각에 이상이 있음을 발표하였고^{16,17} 이외에도 여러 연구에서 자극에 대한 운동감각과 위치감각의 장애가 있다는 것이 밝혀졌다.¹⁸⁻²⁰ 우리는 이전 연구들과는 달리 운동기능이 배제된 감각기능을 수치화하였으며, 이 연구의 결과는 파킨슨병 환자에서 운동기능과 직접적인 연관이 없는 감각의 장애가 있다는 것을 입증하였다. 파킨슨병 환자에서 이러한 공간식별능력의 이상이 나타나는 기전으로는 첫째, 중추 운동체계의 변화에 이차적으로 동반되는 감각정보 입력의 장애와 둘째로 전두엽기능의 이상에 의해 나타나는 감각신호 판별의 장애를 생각해 볼 수 있다. 피부로부터 전달되는 감각신호는 운동을 수행하는 동안에 억제되고('sensory gating'), 이러한 현상은 대뇌 피질을 비롯한 중추신경계의 여러 부위에서 나타나고 운동신경계의 활성화뿐만 아니라 운동 중에 활성화되는 고유감각(proprioception)과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.²¹ 파킨슨병 환자에서 기계적 수용체에 의해 유발되는 반사(mechanoreceptor-evoked reflex) 중 long-latency component가 항진되어 있다는 것이 밝혀졌으며, 이러한 현상은 대뇌 운동 피질의 활동성이 증가된 것에 기인할 것으로 생각되고 있다.²² 이러한 운동 중추의 활동성 변화는 'sensory gating' 을 항진시키는 효과를 초래하게 되고 아울러 피부로부터 감지되는 공간식별능력의 장애를 초래할 수 있다. 전전두엽은 감각신호를 판별하여 필요한 신호는 강화시키고 동시에 필요 없는 신호는 억제하여 필요한 정보만을 선택하는 데에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고,²³ 파킨슨병 환자에서 흔히 관찰되는 전두엽기능의 이상은 이러한 감각정보 선택기능에 장애를 초래하여 공간식별능력의 장애가 나타날 가능성이 있다. 이 연구에서 반측성 파킨슨병 환자에서 운동 증상이 없는 손에서도 이미 감각장애가 있는 것이 밝혀졌다. 이러한 결과는 파킨슨병에서 감

각장애가 운동 증상보다 선행하여 발생한다는 것을 시사하며, 아울러 이러한 감각장애가 전두엽의 이상보다는 기저핵 도파민의 결핍을 보상하기 위하여 항진된 운동 피질 활동에 의해 발생하였을 가능성을 시사한다(전두엽기능의 장애가 운동 증상에 선행하여 나타난다는 직접적인 증거는 없으나, 도파민 결핍을 보상하기 위하여 파킨슨 증상이 나타나기 전부터 운동 중추의 활동이 변화한다는 것은 잘 알려져 있으므로). 이 연구에서 비록 파킨슨병의 유병 기간이나 운동 증상의 정도와 감각이상 사이의 상관 관계를 입증하지는 못하였으나, 이는 JVP dome의 최대 간격이 3.00 mm로 대부분의 파킨슨병 환자들이 발병 초기부터 최대 수치를 초과하므로 환자군 내에서 감각장애의 정도를 정량적으로 판별할 수 없었음에 기인하는 것으로 생각되며, 추후 이러한 제약을 보완한 검사가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
2. Kaji R, Murase N. Sensory function of basal ganglia. *Mov Disord* 2001;16:593-594.
3. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:259-272.
4. Girotti F, Soliveri P, Carella F, Piccolo I, Caffarra P, Musicco M, et al. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1498-1502.
5. Rickards C, Cody FW. Proprioceptive control of wrist movements in Parkinson's disease. Reduced muscle vibration-induced errors. *Brain* 1997;120:977-990.
6. Rossini PM, Traversa R, Boccasena P, Martino G, Passarelli F, Pacifici L, et al. Parkinson's disease and somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced transient potentiation of frontal components. *Neurology* 1993;43:2495-2500.
7. Cheron G, Piette T, Thiriaux A, Jacquy J, Godaux E. Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on the frontal N30 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:491-501.
8. Rossini PM, Bassetti MA, Pasqualetti P. Median nerve somatosensory evoked potentials. Apomorphine-induced transient potentiation of frontal components in Parkinson's disease and in parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:236-247.
9. Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, et al. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain* 1999;122:1651-1665.
10. Johnson KO, Phillips JR. Tactile spatial resolution. I. Two-point discrimination, gap detection, grating resolution, and letter recognition. *J Neurophysiol* 1981;46:1177-1192.
11. Phillips JR, Johnson KO. Tactile spatial resolution. II. Neural

- representation of Bars, edges, and gratings in monkey primary afferents. *J Neurophysiol* 1981;46:1192-1203.
12. Van Boven RW, Johnson KO. The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue, and finger. *Neurology* 1994;44:2361-2366.
13. Van Boven RW, Johnson KO. A psychophysical study of the mechanisms of sensory recovery following nerve injury in humans. *Brain* 1994;117:149-167.
14. Van Boven RW, Hamilton RH, Kauffman T, Keenan JP, Pascual-Leone A. Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* 2000;54:2230-2236.
15. Van Boven RW. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 2001;57:370.
16. Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Deficits in orofacial sensorimotor function in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986;19:275-282.
17. Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 1987;37:951-956.
18. Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans J. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:460-465.
19. Jobst EE, Melnick ME, Byl NN, Dowling GA, Aminoff MJ. Sensory perception in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:450-454.
20. Khudados E, Cody FW, O'Boyle DJ. Proprioceptive regulation of voluntary ankle movements, demonstrated using muscle vibration, is impaired by Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:504-510.
21. Chapman CE. Active versus passive touch: factors influencing the transmission of somatosensory signals to primary somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:558-570.
22. Tatton WG, Eastman MJ, Bedingham W, Verrier MC, Bruce IC. Defective utilization of sensory input as the basis for bradykinesia, rigidity and decreased movement repertoire in Parkinson's disease: a hypothesis. *Can J Neurol Sci* 1984;11:136-143.
23. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernandez G, Schaller C, et al. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry* 2003;53:511-519.